

DOIT-ON UTILISER DES GLUCOCORTICOÏDES DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE DÉBUTANTE? RÉSULTATS À 5 ANS DE LA COHORTE UCLouvain

Emilie Sapart¹, Tatiana Sokolova¹, Stéphanie de Montjoye¹, Stéphanie Dierckx², Adrien Nzeusseu¹, Aleksandra Avramovska¹, Patrick Durez¹

1. Département de Rhumatologie, Clin. Univ. St-Luc, UCLouvain; Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, Bruxelles

2. Département de Rhumatologie, CHU Mont-Godinne

Objectifs: évaluer la proportion de patients souffrant d'une polyarthrite rhumatoïde (PR) débutante ayant bénéficié d'un traitement par glucocorticoïdes (GC) ou non, analyser les caractéristiques de ces patients au départ et connaître le bénéfice clinique ainsi que les effets secondaires des GC durant un suivi de 5 ans.

Méthodes: nous avons inclus dans notre cohorte UCLouvain des patients souffrant d'une PR débutante selon les critères ACR/EULAR 2010 et n'ayant jamais bénéficié de traitement par cDMARD. De manière rétrospective, nous avons collecté les caractéristiques de ces patients avant l'introduction d'un traitement par cDMARD associé ou non à un traitement par GC. Nous avons ensuite analysé l'évolution de la maladie et les effets secondaires à 6, 12, 36 et 60 mois.

Résultats: nous avons inclus 474 patients avec une PR débutante. 178 patients ont bénéficié d'un traitement par GC et 294 n'ont jamais reçu de GC. Au départ, la majoration de la CRP est le principal facteur favorisant l'instauration d'un traitement par GC, suivi du tabagisme, de l'absence d'anticorps anti-peptides citrullinés, de la prescription de méthotrexate et de l'âge. Nous n'avons pas noté de différence en termes de DAS28-CRP, de HAQ ou de score de douleur VAS entre les deux groupes lors des 5 ans de suivi. Nous avons ensuite analysé un sous-groupe de 139 patients ayant reçu une dose cumulée de prednisolone de plus de 1g durant les 5 ans. Nous confirmons les mêmes différences qu'au départ et avons également mis en évidence un plus grand nombre d'hommes ainsi que des valeurs plus élevées de DAS28-CRP dans ce sous-groupe. Durant le suivi à 5 ans, le DAS28-CRP, le HAQ et le VAS étaient plus élevés, et ce de manière significative, dans ce sous-groupe. Nous y avons également rapporté un plus grand nombre d'infections sévères.

Conclusion: dans notre cohorte, l'initiation d'un traitement par GC n'a pas apporté de bénéfice sur le contrôle de la maladie à court terme et à long terme. Les GC étaient davantage prescrits dans les PR séro-négatives avec un haut niveau d'inflammation.

INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent dans le monde, touchant 0,2% à 1% de la population (1). Elle touche 2 à 3 fois plus les femmes que les hommes. L'atteinte articulaire est à l'origine d'une cause majeure de handicap progressif en Belgique, avec un impact socio-économique important en raison d'une altération des capacités à travailler et d'une diminution de la participation à la vie sociale.

Au cours des 30 dernières années, les développements de nouvelles molécules médicamenteuses ont mené à de meilleurs résultats grâce à une approche thérapeutique *treat to target* et à la disponibilité de médicaments antirhumatismaux comme les thérapies biologiques ou les inhibiteurs de JAK (2, 3).

L'EULAR (*European League Against Rheumatism*) a émis de nouvelles recommandations concernant la prise en charge de la PR en 2019. La recommandation concernant l'utilisation de glucocorticoïdes (GC) reste inchangée et est la suivante: «*Short-term GC should be considered when initiating or changing csDMARDs, in different dose regimens and routes of administration, but should be tapered as rapidly as clinically feasible.*» Ils expliquent que l'utilisation de GC dans la PR débutante fait l'unanimité. Le rôle des GC est d'agir comme une *bridging therapy* le temps que le traitement par csDMARD (*conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs*) montre son efficacité. Ils proposent ensuite de réduire les GC rapidement dans le but de les interrompre après 3 mois (3).

Cette recommandation concernant l'utilisation combinée de GC oraux et de méthotrexate (MTX) dans la PR débutante est confirmée par plusieurs études. L'association de ces deux molécules a montré une amélioration de l'évolution clinique et une réduction des dommages structuraux articulaires (4, 5). Bien que les résultats sont en faveur d'une thérapie intensive comprenant l'utilisation d'un GC oral, les avantages de cette approche doivent être mis en balance avec les effets secondaires potentiels des GC (5).

MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 474 patients atteints d'une PR débutante suivis dans le service de rhumatologie de l'Université Catholique de Louvain. Le diagnostic de PR devait être établi selon les critères de classification 1987 et/ou 2010 de l'*American College of Rheumatology* (ACR)/EULAR. Les patients devaient être âgés de 18 ans ou plus et ne devaient pas avoir été traités par csDMARD.

Les patients ont été inclus dans notre étude entre janvier 2000 et janvier 2018. Le traitement des patients était ensuite débuté en accord avec un médecin senior. Nous avons séparé les patients en deux groupes: un groupe de patients ayant reçu des GC au départ (prednisolone de 2,5mg à 10mg) et un groupe n'ayant pas reçu de GC. Nous avons évalué les caractéristiques suivantes au départ, avant l'instauration de tout traitement: l'âge au diagnostic, le sexe, l'histoire familiale de PR, le tabagisme, la présence d'un facteur rhumatoïde ou d'anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA, *anti-citrullinated peptide antibodies*), la présence d'érosions/ d'une chondrolyse sur les radiographies, le nombre d'articulations douloureuses et gonflées, la CRP (*C-reactive protein*), le DAS28-CRP (*disease activity score 28*), le CDAI (*clinical disease activity index*), le SDAI (*simple disease activity index*), le score de douleur VAS (*visual analogue scale*), la score de fatigue VAS et le HAQ (*health assessment questionnaire*).

Nous avons ensuite analysé l'évolution clinique à 6 mois, à 1 an, à 3 ans et à 5 ans. Nous avons également collecté les données concernant le nombre d'hospitalisations pour une infection (sévère infection), le nombre de fractures, les facteurs de risque cardiovasculaire, la dose totale cumulée de GC sur 5 ans et le nombre de traitements biologiques administrés. Par la suite, nous avons souhaité déterminer s'il y a une différence en termes d'activité de la maladie ou d'effets secondaires dans le groupe de patients ayant reçu une dose cumulée élevée de GC.

RÉSULTATS

DESIGN DE L'ÉTUDE

Nous avons inclus 474 patients dans l'étude au total. Parmi eux, 180 patients (38,0%) ont reçu un traitement associant des GC et un csDMARD, et 294 (62,0%) n'ont pas reçu de GC mais seulement des anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou des antalgiques associés au csDMARD.

CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION ÉTUDIÉE AU DÉPART

L'âge moyen de la population étudiée était de 48,9 ans. 70,5% des patients étaient des femmes, 27,3% de la population étaient des fumeurs. Les ACPA étaient positifs chez 68,8% des patients. Comme indiqué dans le **tableau 1**, le nombre d'articulations gonflées, le nombre d'articulations douloureuses, le DAS28-CRP, le HAQ ou la présence d'érosions au départ étaient similaires entre le groupe traité par GC et le groupe sans GC au départ.

Un taux élevé de CRP constitue le principal facteur favorisant l'introduction d'un GC au début de la maladie (2,9 vs 2,0; $p = 0,015$), suivi du tabagisme (34,2% vs 23,3%; $p = 0,018$), de l'absence d'ACPA (37,2% vs 27,6%;

$p = 0,037$), de l'utilisation de MTX en monothérapie (70,6% vs 50,5%; $p < 0,001$) et d'un âge plus avancé (50,6 vs 48,0; $p = 0,050$).

Nous avons également analysé un sous-groupe de patients ($n = 139$) qui ont reçu une dose cumulée de plus de 1g de prednisolone pendant la période de 5 ans. Nous avons confirmé les différences pour la CRP, le tabagisme et l'âge.

Tableau 1: Caractéristiques au départ des 474 patients atteints d'une PR débutante de la cohorte UCLouvain Bruxelles.

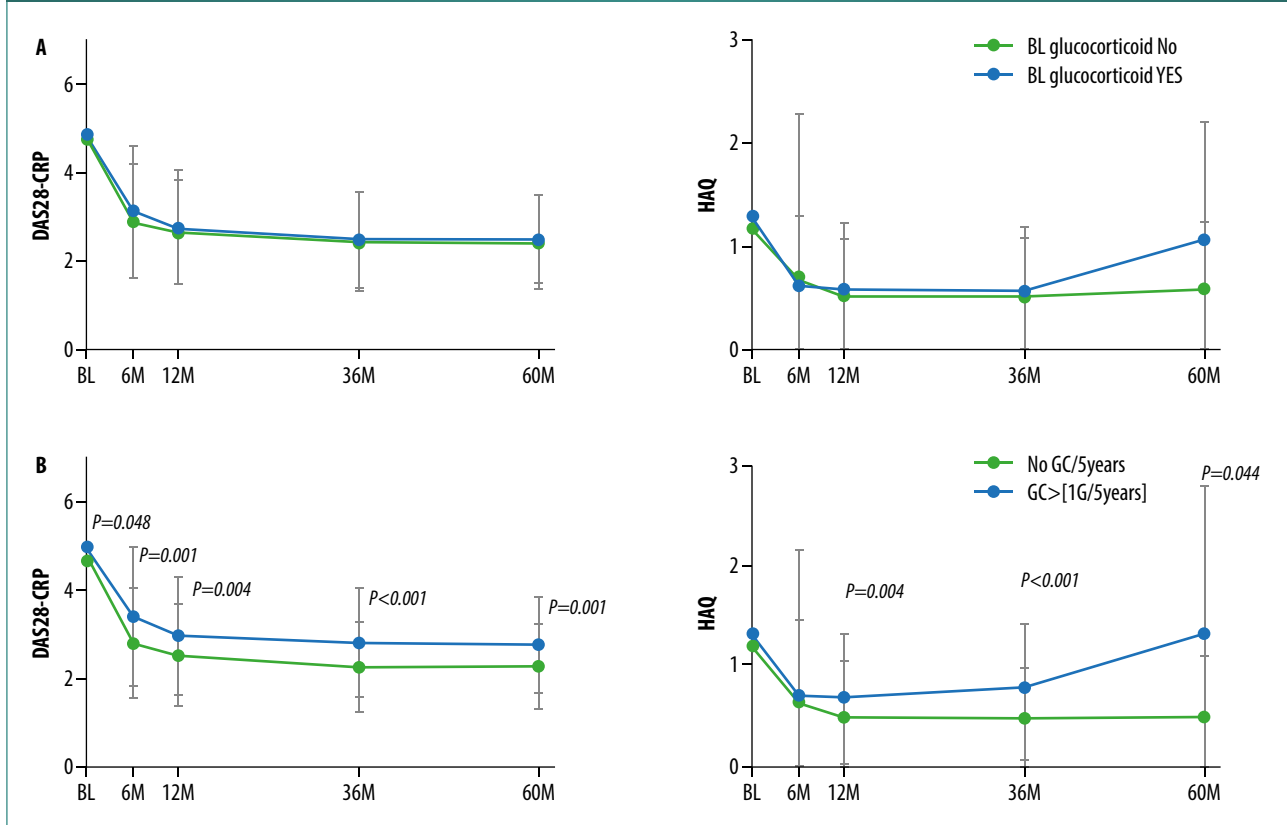
	Total N = 474	BL_GC NON n = 294	BL_GC OUI n = 180	PAS GC/5 ans n = 335	GC≥[1G/5ans] n = 139
Sexe , F/M %-F	334/140 70,5%	205/89 69,7%	129/51 71,7%	246/89, 73,4% $p = 0,035$	88/51, 63,3% (**)
Âge , moy (± DS)	48,9 (14,5)	48,0 (13,8) $p = 0,050$	50,6 (15,5) (*)	47,6 (13,9) $p = 0,001$	52,3 (15,4) (*)
Tabac , NON/OUI %-OUI	309/116, 27,3%	207/63 23,3% $p = 0,018$	102/53 34,2% (**)	241/69 22,3% $p < 0,001$	68/47 40,9% (**)
Art. doul., total moy. (± DS)	12,2 (11,2)	12,3 (11,0)	12,0 (11,4)	11,7 (10,1)	13,4 (13,5)
Art. doul. 28 moy. (± DS)	8,0 (7,2)	7,9 (6,9)	8,2 (7,6)	7,7 (6,8)	8,7 (8,0)
Art. gonf., total moy. (± DS)	8,7 (7,5)	8,6 (7,5)	8,8 (7,5)	8,4 (7,1)	9,3 (8,3)
Art. gonf. 28 moy. (± DS)	6,7 (5,4)	6,5 (5,3)	7,0 (5,6)	6,4 (5,1)	7,4 (6,1)
CRP mg/dL moy. (± DS)	2,3 (2,7)	2,0 (2,8) $p = 0,015$	2,9 (3,9) (*)	1,9 (2,3) $p = 0,001$	3,4 (4,8) (*)
VAS médecin moy. (± DS)	44,0 (21,1)	43,6 (20,3)	44,7 (22,5)	43,5 (20,0)	45,3 (23,8)
VAS patient moy. (± DS)	59,7 (25,3)	59,7 (25,5)	59,7 (25,0)	58,8 (25,4)	62,1 (25,1)
VAS douleur moy. (± DS)	60,3 (26,5)	59,8 (26,9)	61,3 (25,7)	59,3 (26,6)	63,2 (26,0)
VAS fatigue moy. (± DS)	55,3 (29,2)	56,8 (28,1)	52,6 (31,0)	56,2 (28,8)	53,1 (30,2)
HAQ moy. (± DS)	1,22 (0,70)	1,18 (0,66)	1,29 (0,77)	1,19 (0,67)	1,31 (0,79)
DAS28-CRP moy. (± DS)	4,8 (1,4)	4,7 (1,3)	4,9 (1,4)	4,7 (1,3) $p = 0,033$	5,0 (1,4) (*)
CDAI moy. (± DS)	25,2 (14,4)	24,8 (13,8)	25,8 (15,6)	24,5 (13,5)	26,9 (16,5)
SDAI moy. (± DS)	27,5 (15,5)	26,9 (14,6)	28,7 (17,1)	26,5 (14,4) $p = 0,051$	30,4 (17,8) (*)
Anti-CCP Neg/Pos %-Positifs	143/315 68,8%	79/207 72,4% $p = 0,037$	64/108 62,8% (**)	105/224 68,1%	38/91 70,5%
FR Neg/Pos, %-Positifs	164/305 65,0%	95/196 67,4%	69/109 61,2%	115/216 65,3%	49/89 64,5%
RX érosions NON/OUI %-YES	256/216 45,8%	157/135 46,2%	99/81 45,0%	186/147 44,1%	70/69 49,6%
Traitement MTX/COMBO %-MTX	259/186 58,2%	139/136 50,5% $p < 0,001$	120/50 70,6% (**)	166/150 52,5% $p < 0,001$	93/36 72,1% (**)

BL_GC OUI: patients traités par GC en association avec un cDMARD comme 1^{ère} ligne thérapeutique; BL_GC NON: patients n'ayant pas reçu de GC; NON GC/ 5 ans: patients n'ayant jamais reçu de GC ou ayant reçu une faible dose cumulative de (< 1g) durant les 5 ans de suivi; GC≥[1G/5ans]: patients ayant reçu une haute dose cumulative de GC (≥ 1g/5ans); DS: déviation standard; RX: radiographie

* valeur p calculée en utilisant les tests T ou Mann-Whitney

** valeur p calculée en utilisant les tests Chi-carré ou Fisher's exact

Figure 1: Comparaison de l'évolution des scores DAS-28CRP: (A) entre deux groupes de patients: traités par GC (*BL glucocorticoid Yes*) ou n'ayant pas reçu de GC (*BL glucocorticoid No*) en combinaison avec un cDMARD comme traitement de 1^{ère} ligne; (B) entre deux groupes de patients: *No glucocorticoid/5 years* (patients n'ayant jamais reçu de GC ou ayant reçu une faible dose cumulative (< 1g) durant les 5 ans de suivi) et *Glucocorticoid ≥ 1g/5years* (ceux ayant reçu une haute dose cumulative de GC (≥ 1g/5 ans) (d'après Sapart E, Sokolova T, de Montjoye S, et al. Should we use glucocorticoids in early rheumatoid arthritis? Results at 5 years from the early RA UCLouvain Brussels cohort. Rheumatology, keab151, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab151>).



Nous avons trouvé également une prédominance masculine dans ce sous-groupe (36,7% vs 28,2%; $p = 0,021$) et des valeurs de DAS28-CRP plus élevées (5,0 vs 4,7; $p = 0,048$).

ÉVOLUTION À 60 MOIS

Le suivi des patients à 5 ans n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les deux groupes (groupe ayant reçu des GC et groupe n'en ayant pas reçu) en terme de DAS28-CRP, de HAQ ou de score de douleur VAS. À noter toutefois que le HAQ est plus élevé dans le groupe GC à 5 ans, mais la différence n'est pas statistiquement significative (**Figure 1A**).

Le suivi à 5 ans a par contre montré une différence statistiquement significative en termes de DAS28-CRP, de score de douleur VAS et de HAQ, avec des scores plus élevés dans le groupe ayant reçu une dose de GC > 1g sur les 5 ans (**Figure 1B**), ce qui a probablement mené à la prescription d'un plus grand nombre de bioDMARD pour ce sous-groupe. Les patients ayant reçu le plus de GC sont donc ceux qui souffrent des maladies les plus sévères.

Par ailleurs, parmi les patients traités par GC, 23,6% (42 sur 178) n'ont pas pu arrêter cette thérapie après

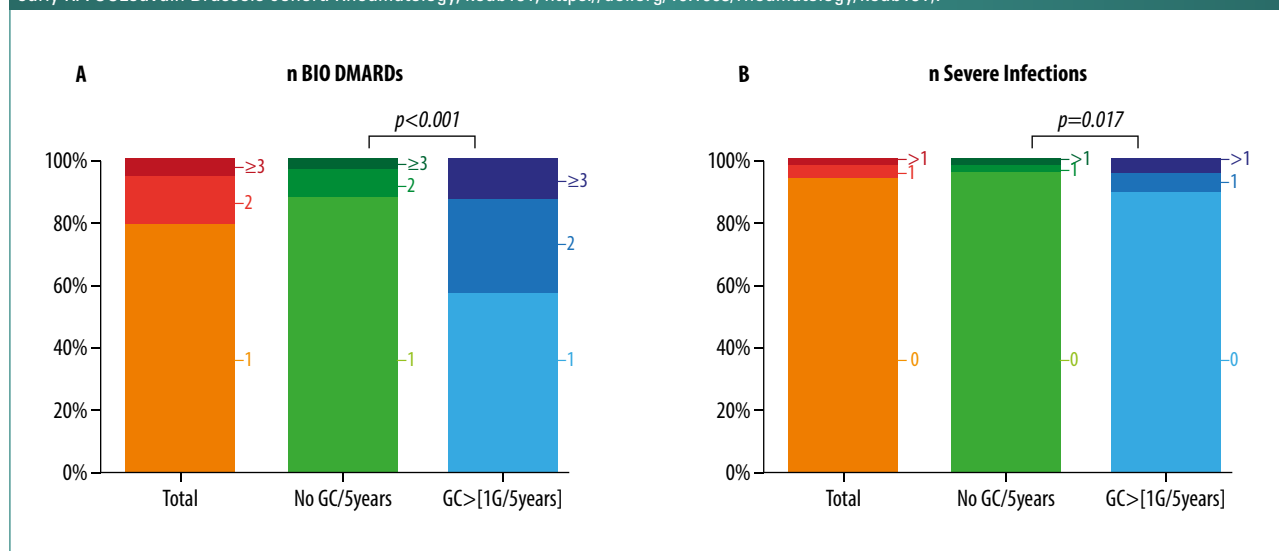
5 ans. L'analyse des données montre également qu'un grand nombre de patients qui n'ont pas du tout reçu de GC pendant les 5 ans présentent une bonne évolution, avec des scores montrant une rémission ou activité faible de la maladie.

bioDMARD, INFECTIONS SÉVÈRES, OSTÉODENSITOMÉTRIE, FRACTURES ET FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE

En ce qui concerne l'utilisation des bioDMARD dans notre population, nous avons pu montrer que, sur les 474 patients, 167 n'ont jamais bénéficié d'un traitement biologique. Parmi les patients qui ont reçu des bioDMARD, le nombre de traitements biologiques reçus par patient est statistiquement plus important dans le groupe ayant reçu une dose cumulative élevée de GC (**Figure 2A**).

Nous avons ensuite analysé le nombre d'infections sévères, définies comme des infections nécessitant une hospitalisation ou des antibiotiques par voie intraveineuse. Nous avons pu mettre en évidence un nombre plus élevé d'infections sévères dans le groupe de patients ayant reçu une dose cumulative élevée de GC (> 1g sur les 5 ans) (**Figure 2B**).

Figure 2: Nombre de bioDMARD prescrits pour les patients traités avec des hautes doses de GC et les patients traités sans GC ou avec de faibles doses de GC (A); infections sévères nécessitant une hospitalisation dans ces deux groupes de patients (*No GC/5 years* versus *GC>[1G/5years]*) (B) (d'après Sapart E, Sokolova T, de Montjoye S, et al. Should we use glucocorticoids in early rheumatoid arthritis? Results at 5 years from the early RA UCLouvain Brussels cohort. *Rheumatology*, keab151, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab151>).



Enfin, nous n'avons pas montré de différence statistiquement significative entre le groupe recevant une dose cumulée élevée et celui recevant une faible dose cumulée de GC en ce qui concerne les résultats d'ostéodensitométrie, le nombre de fractures et les événements cardiovasculaires.

DISCUSSION

L'étude que nous avons réalisée avait pour but de décrire l'utilisation des GC dans notre cohorte ainsi que d'analyser leurs avantages et leurs effets secondaires à long terme. Les GC constituaient l'un des premiers traitements efficaces utilisés dans la PR et gardent un rôle essentiel dans la stratégie de traitement (6).

En effet, les GC apportent un soulagement rapide des symptômes de la PR et une réduction durable de l'activité de la maladie, tout en montrant une amélioration en termes de dommages structurels (7). Des études randomisées en PR débutante, telles que les études COBRA (8), Best (9) et CareRA (10, 11), ont démontré l'utilité des GC dans la stratégie thérapeutique. Par conséquent, l'utilisation d'un GC à faible dose et à court terme est recommandée par les dernières recommandations de l'EULAR mises à jour en 2019 (2). Cependant, l'instauration d'un traitement par GC dans notre pratique courante reste toujours sujette à débat, et une balance bénéfices-risques doit être réalisée pour chaque patient. Dans notre cohorte, 38% des patients présentant une PR débutante ont bénéficié d'un traitement par GC. Ce pourcentage correspond aux valeurs rapportées dans d'autres études cliniques sur la PR débutante, avec 27,41% dans l'étude CATCH (12) et 49% dans l'étude COMET (13). Aucune étude n'a permis de clairement définir le profil

des patients atteints d'une PR débutante qui bénéficient d'un traitement par GC dans la pratique quotidienne. Dans notre cohorte, une valeur de base élevée de CRP était associée à l'utilisation de GC, ce qui pourrait être l'élément principal qui incite à administrer des GC. Fait intéressant, d'autres paramètres, tels que le tabagisme, l'absence d'ACPA, le MTX utilisé en monothérapie et l'âge avancé, ont également été associés à l'utilisation de GC.

L'objectif du traitement dans la PR est d'obtenir une rémission ou une faible activité de la maladie après 3 à 6 mois grâce à l'utilisation systématique de GC associée aux cDMARD, principalement le MTX. Nos données ont révélé qu'un grand nombre de patients atteints d'une PR débutante atteignaient les critères de rémission à 6 mois. Dans l'étude Swefot (14), une probabilité accrue de réponse EULAR était associée à un traitement par prednisolone. Ces données n'ont pas été confirmées dans notre cohorte, car le taux de rémission observé à 6 mois n'était pas différent entre le groupe traité par GC et celui n'en n'ayant pas bénéficié.

Nous avons également analysé un sous-groupe recevant une dose cumulative de GC plus élevée (> 1g de prednisolone sur 5 ans). Au cours des 5 ans de suivi, les valeurs de DAS-28CRP, de score de douleur VAS et de HAQ sont restées significativement plus élevées dans ce sous-groupe, ce qui a conduit à un nombre plus élevé de traitements bioDMARD. Nous confirmons que l'administration de GC est associée à une activité de la maladie plus importante et à l'absence de réponse thérapeutique. Ceci est étayé par l'indication historique et le mécanisme d'action des GC dans les maladies rhumatismales (15).

Classiquement, les patients atteints d'une PR débutante ont généralement besoin d'un GC à faible dose associé au cDMARD avec une diminution progressive et un arrêt de l'utilisation du GC à 6 mois. Nos données ont démontré que 23,6% des patients continuent une utilisation chronique de GC. Cela pourrait être influencé par des facteurs tels que l'activité persistante de la maladie, mais aussi l'absence de contrôle de la douleur et la dépendance au GC. Dans l'essai CareRa, 11 à 22% des patients nécessitaient encore un traitement oral par GC de manière chronique. L'étude QUEST RA a révélé que les GC semblent encore largement utilisés chez environ 50% des patients atteints de PR dans les soins quotidiens (16). De plus, une étude visant à réduire progressivement une faible dose de prednisolone chez des patients atteints de PR bien contrôlée n'a pas été concluante (17).

L'utilisation de GC dans le cadre d'un schéma d'induction de rémission chez les patients traités pour une PR débutante est sûre. Or il est vrai que certains rhumatologues et certains patients gardent une perception négative des GC dans les stratégies de traitement des PR débutantes en raison des effets secondaires possibles. L'équilibre entre leur efficacité et leurs effets délétères, notamment sur le long terme, n'est pas facile et doit être discuté individuellement. Dans l'analyse à 7 ans de la cohorte ESPOIR, aucune différence significative en ce qui concerne les effets secondaires sévères entre les patients prenant ou non de faibles doses de GC n'a été rapportée (18).

Dans notre cohorte, nous avons cherché à collecter les toxicités bien connues associées au traitement par GC telles que les infections sévères, l'ostéoporose et les événements cardiovasculaires. Dans nos résultats, seul le groupe traité avec une dose élevée de GC a connu un plus grand nombre d'infections sévères. Une revue systématique a mis en évidence le manque de données concernant l'association entre le GC à faible dose et le risque d'infection (19). Cependant, Dixon a signalé un risque plus élevé chez les patients atteints de PR de plus de 65 ans (20). Nous n'avons pas noté une majoration des risques d'événement cardiovasculaire ou de fracture chez les patients traités par GC dans notre cohorte. L'analyse à long terme de CAMERA II n'a pas montré de différence significative dans les comorbidités (21).

Cette étude rétrospective a cependant des limitations. Tout d'abord, l'instauration des GC a été influencée par le patient et par le rhumatologue. Ensuite, l'étude n'a pas été randomisée, et il y a une grande hétérogénéité dans les traitements.

CONCLUSION

Nos données mettent en évidence qu'un grand nombre de PR débutantes n'ont pas été traitées par GC au sein de notre cohorte, et nous n'avons pas démontré d'influence au long cours des GC sur l'évolution clinique. En effet, un

contrôle important de la maladie est présent à 5 ans dans les 2 groupes (ayant reçu ou non des GC).

Nous avons également pu montrer que certains types de patients (homme, âgé, fumeur avec activité importante de la maladie) reçoivent les plus hautes doses de GC. De manière attendue, les plus hautes doses de GC étaient à l'origine de davantage d'infections.

Références

1. Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73(7):1316-22.
2. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):960-77.
3. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79(6):685-99.
4. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997;350:309-18.
5. Da Silva JA, Jacobs JW, Kirwan JR, et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis* 2006;65:285-93.
6. Hua C, Buttgerit F, Combe B. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: current status and future studies. *RMD Open* 2020;6(1):e000536.
7. Daien CI, Hua C, Combe B, Landewe R. Non-pharmacological and pharmacological interventions in patients with early arthritis: a systematic literature review informing the 2016 update of EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD Open* 2017;3(1):e000404.
8. ter Wee MM, den Uyl D, Boers M, et al. Intensive combination treatment regimens, including prednisolone, are effective in treating patients with early rheumatoid arthritis regardless of additional etanercept: 1-year results of the COBRA-light open-label, randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74(6):1233-40.
9. Markusse IM, Akdemir G, Dirven L, et al. Long-term outcomes of patients with recent-onset rheumatoid arthritis after 10 years of tight controlled treatment: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2016;164(8):523-31.
10. Verschueren P, De Cock D, Corluy L, et al. Patients lacking classical poor prognostic markers might also benefit from a step-down glucocorticoid bridging scheme in early rheumatoid arthritis: week 16 results from the randomized multicenter CareRA trial. *Arthritis Res Ther* 2015;17(1):97.
11. Verschueren P, De Cock D, Corluy L, et al. Effectiveness of methotrexate with step-down glucocorticoid remission induction (COBRA Slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat-to-target approach: 1-year results of CareRA, a randomised pragmatic open-label superiority trial. *Ann Rheum Dis* 2017;76(3):511-20.
12. Kuriya B, Schieir O, Valois MF, et al; CATCH investigators. Prevalence and characteristics of metabolic syndrome differ in men and women with early rheumatoid arthritis. *ACR Open Rheumatol* 2019;1(9):535-41.
13. Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008;372(9636):375-82.
14. Saevarsdottir S, Wallin H, Seddighzadeh M, et al.; SWEFOT Trial Investigators Group. Predictors of response to methotrexate in early DMARD naive rheumatoid arthritis: results from the initial open-label phase of the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70(3):469-75.
15. Buttgerit F, Straub RH, Wehling M, Burmester GR. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: an update on the mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2004;50:3408-17.
16. Sokka T, Kautiainen H, Toloza S, et al; QUEST-RA Group. QUEST-RA: quantitative clinical assessment of patients with rheumatoid arthritis seen in standard rheumatology care in 15 countries. *Ann Rheum Dis* 2007;66(11):1491-6.
17. Pincus T, Swearingen CJ, Luta G, Sokka T. Efficacy of prednisone 1-4 mg/day in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo controlled withdrawal clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1715-20.
18. Roubille C, Rincheval N, Dougados M, Flipo RM, Daurès JP, Combe B. Seven-year tolerability profile of glucocorticoids use in early rheumatoid arthritis: data from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2017;76(11):1797-802.
19. Ruysen-Witrand A, Fautrel B, Saroux A, Le-Loët X, Pham T. Infections induced by low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Joint Bone Spine* 2010;77(3):246-51.
20. Dixon WG, Bansback N. Understanding the side effects of glucocorticoid therapy: shining a light on a drug everyone thinks they know. *Ann Rheum Dis* 2012;71(11):1761-4.
21. Chatzidionysiou K, Emamikia S, Nam J, et al. Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):1102-7.